



Neuropatia periférica focal associada ao linfoma em cães

Focal Peripheral Neuropathy Associated with Lymphoma in Dogs

Paloma Helena Sanches da Silva¹, Gleidice Eunice Lavallo², Bernardo de Caro Martins³, Bruna Voltolin de Sena⁴, Ana Luísa Fajardo Ferreira¹ & Rodrigo dos Santos Horta¹

ABSTRACT

Background: Peripheral neuropathies result in sensory, motor or autonomic dysfunctions due to impairment of peripheral spinal or cranial nerves. Neoplasms such as lymphoma are cited as one of the many aetiological causes and it may affect the nerve directly, by compression, or indirectly (paraneoplastic) by remote action of the neoplasm located in an extra-neural site. This study aimed to report two cases of cranial nerve neuropathy (trigeminal and facial) associated with canine lymphoma, contributing to a better understanding of its paraneoplastic effects on the nervous system, as well as the diagnosis and treatment of these conditions.

Cases: Two cases of canine lymphoma associated with possible signs of paraneoplastic peripheral neuropathy were attended at the Veterinary Hospital from the Universidade Federal de Minas Gerais (HV UFMG). **Case 1.** A spayed mixed breed bitch, with lethargy and unilateral exophthalmos. Brain computed tomography revealed a retrobulbar mass and cytology was diagnostic for extranodal lymphoma. Subsequent to computed tomography, the dog was presented with hypotrophy of the facial musculature and difficulty in grasping food, consistent with trigeminal nerve palsy, which resolved after institution of the 19-week chemotherapy protocol from the University of Wisconsin. Nevertheless, disease recurred and a rescue protocol was initiated. **Case 2.** A female Dalmatian, spayed, was diagnosed with multicentric lymphoma, after cytology of the left mandibular lymph node. Chemotherapy was initiated with the same protocol of the previous case. However, the disease progressed and it was observed facial asymmetry with ptosis of the left eyelid, pinna and lips, in addition to difficulty in grasping food, suggesting facial and trigeminal cranial nerve palsy. Clinical signs resolved after institution of a rescue chemotherapy protocol. However, in both cases, disease progression and poor clinical condition resulted in decision of euthanasia and necropsy was not authorized.

Discussion: Canine lymphoma is often associated with paraneoplastic syndromes, with neuropathy being one of its possible clinical manifestations. In spite of that its pathogenesis remains unclear, with little information in the veterinary literature. Diagnosis is challenging and must be initially based on recognition of neurological clinical signs and lesion localization, as in the reported cases with lesions located on the fifth and seventh cranial nerves. In the patient from the first case, the absence of clinical signs and laboratory abnormalities suggestive of endocrinopathies, associated with neurological signs restricted to the trigeminal nerve, bilaterally, before starting chemotherapy and without the identification of brain lesions in computed tomography, suggested paraneoplastic involvement as the cause of neuropathy. In the second case described, the absence of clinical signs and laboratory abnormalities suggestive of endocrinopathies or nutritional deficiencies, associated with neurological signs restricted to the facial and trigeminal cranial nerves, suggested direct or indirect tumour involvement. Both cases showed improvement of neurological clinical signs after chemotherapy which favored the therapeutic diagnosis. Nevertheless, failure to authorize necropsy of patients made it impossible to confirm that peripheral neuropathy is secondary to the remote effect of lymphoma.

Keywords: oncology, neurology, hematopoietic neoplasia, peripheral nerve, paraneoplastic syndrome, nervous system.

Descritores: oncologia, neurologia, neoplasia hematopoiética, nervo periférico, síndrome paraneoplásica, sistema nervoso.

DOI: 10.22456/1679-9216.107461

Received: 18 September 2020

Accepted: 10 January 2021

Published: 28 February 2021

¹Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias & ²Hospital Veterinário, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil. ³CentroVet - Centro de Especialidades Veterinárias, Belo Horizonte. ⁴M.V. Autônomo, Vitória, ES, Brazil. CORRESPONDENCE: R.S. Horta [rodrigohvet@gmail.com]. Av. Presidente Carlos Luz n. 5162. CEP 31310-250 Belo Horizonte, MG, Brazil.

INTRODUÇÃO

O linfoma é uma das neoplasias malignas mais comuns nos cães, que tem origem linforeticular em órgãos hematopoiéticos sólidos. Diferencia-se das leucemias linfóides por não ter origem na medula óssea e representa 83% das neoformações hematopoiéticas malignas [7], correspondendo a 5-10% de todas as neoplasias nessa espécie [11,45].

As neuropatias periféricas afetam nervos cranianos [30,36] ou espinhais [6,35,41] secundárias a diversas etiologias (degenerativa, neoplásica, anômala, metabólica, traumática, tóxica, inflamatória, infecciosa, imunomediada e idiopática), sendo menos frequentemente relacionadas às síndromes paraneoplásicas [15,22]. Estas podem cursar com linfoma e outras neoplasias, mas são raramente relatadas na literatura [10].

Desta forma, esse trabalho tem como objetivo relatar dois casos de neuropatia de nervos cranianos (trigêmeo e facial) associados ao linfoma canino, vindo a contribuir para melhor compreensão dos efeitos paraneoplásicos do linfoma no sistema nervoso, bem como para o diagnóstico e tratamento dessas afecções.

CASOS

Caso 1. Uma cadela, sem raça definida, castrada, com 12 anos de idade, pesando 10,5 kg, foi atendida com histórico de prostração e ressecamento do globo ocular esquerdo. Ao exame clínico, o globo ocular encontrava-se firme à palpação. O exame de fundoscopia revelou descolamento retiniano com hialose asteróide e suspeita clínica de massa retrobulbar, devido à exoftalmia. A paciente foi anestesiada e submetida à tomografia computadorizada (Figura 1 A) contrastada de crânio em que se observou massa retrobulbar esquerda com infiltração da musculatura adjacente, exoftalmia, tração vascular e de nervo óptico esquerdos, além de hipotrofia do músculo pterigoide e da glândula zigomática adjacentes. Foi realizada punção aspirativa com agulha fina e as lâminas foram coradas por Diff-Quik¹ para citologia. O exame citológico permitiu o diagnóstico de linfoma, devido à concentração moderada a intensa de linfócitos grandes, apresentando alta relação núcleo/citoplasma, pleomorfismo moderado a intenso de forma e tamanho, padrão de cromatina grosseiro, anisocitose moderada a intensa e citoplasma basofílico com vacuolizações múltiplas. Poucos dias depois da tomografia a paciente apresentou

dificuldade de apreensão do alimento, hipotrofia da musculatura mastigatória e mandíbula flácida (Figura 1B e 1C). Ao exame neurológico observou-se redução do tônus mandibular, grave atrofia dos músculos temporais e masseteres com perda da sensibilidade facial e mandibular, evidenciando um quadro de paralisia do nervo trigêmeo. Amostras de sangue foram coletadas para exame hematológico, que evidenciou anemia normocítica normocrômica leve, com volume globular 32% (Ref.: 37-55%), contagem de hemácias 4,05 milhões/mm³ (Ref.: 5,5-8,5 milhões/mm³), concentração de hemoglobina 10,5 g% (Ref.: 12-18 g%), leucometria global de 11.300 células/mm³ (Ref.: 6.000-17.000 células/mm³) e trombocitose de 642.000 plaquetas/mm³ (Ref.: 175.000-500.000 plaquetas/mm³). Provas bioquímicas renais, incluindo ureia e creatinina, estavam dentro dos intervalos de referência e perfil hepático, com alteração nos valores de fosfatase alcalina 336 U/L (Ref.: 20-156 U/L) e alanina aminotransferase 127,1 U/L (Ref.: 0-110 U/L). Os exames de estadiamento tumoral também foram realizados, notando-se progressão do linfoma extra-nodal para uma apresentação multicêntrica, com hepatoesplenomegalia identificada à ultrassonografia (estadiamento IV). Foi instituído o tratamento com o protocolo de 19 semanas de Wisconsin-Madison (Tabela 1). A paciente foi internada para realização de tratamento de suporte, sendo administrada fluidoterapia IV com NaCl 0,9%² devido a desidratação, e alimentação pastosa (patê Hill's a/d[®])³ devido à dificuldade de apreensão. Na segunda semana da instituição da quimioterapia, a paciente apresentou leve melhora do quadro neurológico, com discreta movimentação da mandíbula. Na quarta semana de tratamento, no entanto, a paciente demonstrou sinais de recorrência do linfoma, desta vez, com apresentação cutânea em forma de nódulos e placas, confirmada pela citologia. Optou-se pela substituição do protocolo de quimioterapia por medicamentos de resgate (Tabela 2). Na quinta semana do tratamento do linfoma a paciente já apresentava melhora do quadro neurológico conseguindo fechar parcialmente a mandíbula, que evoluiu para total reestabelecimento na décima semana. Na décima quinta semana a paciente já apresentava melhora acentuada do quadro de hipotrofia dos músculos mastigatórios, quando recebeu alta neurológica, no entanto, observou-se progressão da doença, com formação de lesões cutâneas extensas e dolorosas, em forma de placa na região abdominal

(Figura 1D), e imagem ultrassonográfica apresentando discreto líquido abdominal livre além de mesentério espessado, hiperecótico, aumentado de tamanho com extensão até região hipogástrica caudal comprimindo uretra, sendo sugestiva de reatividade mesentérica e peritonite. A perda da qualidade de vida do paciente resultou na decisão pela eutanásia e a necropsia não foi autorizada pelo tutor.

Caso 2. Cadela, da raça Dálmata, castrada, com 14 anos de idade, pesando 32,5 kg, foi atendida com um aumento de volume na região cervical em topografia de linfonodo mandibular esquerdo, iniciado no mesmo mês do atendimento. A paciente havia sido tratada com anti-inflamatório não esteroidal (meloxicam¹² em dose desconhecida) por outro médico veterinário e o tutor relatou melhora do tumor cervical após o tratamento. Amostras de sangue não foram autorizadas, apenas a punção aspirativa por agulha fina e avaliação citológica do linfonodo mandibular esquerdo. Observou-se esfregaço de fundo proteináceo e hemorrágico predominantemente celularizado apresentando múltiplos linfócitos maduros e linfoblastos, além de corpúsculos linfoglandulares e discretos neutrófilos, sendo sugestivo de hiperplasia reacional. Após dois meses da primeira consulta oncológica, o tutor retornou com a paciente alegando piora do volume em região cervical esquerda. Ao exame físico, observou-se aumento de volume dos linfonodos mandibulares, cervicais superficiais e axilares bilateralmente, que se apresentavam ainda, firmes à palpação. Após novo exame citológico, foi diagnosticado linfoma com predomínio (> 80%) de linfócitos médios e grandes, apresentando anisocitose e anisocariose moderada, padrão de cromatina grosseiro, nucléolos predominantemente múltiplos e proeminentes, citoplasma abundante e basofílico, além da presença de concentração aumentada de corpúsculos linfogranulares e raras mitoses. Amostras de sangue foram coletadas para a realização de hemograma com valores dentro dos intervalos de referência para a espécie, exceto por trombocitopenia de 59.000/mm³ (Ref.: 175.000-500.000 plaquetas/mm³). Realizaram-se ainda provas bioquímicas renais, incluindo ureia e creatinina, dentro dos intervalos de referência e hepática, incluindo fosfatase alcalina, proteínas totais e frações, dentro do valor de normalidade, e, ainda, alanina aminotransferase de 131,01 U/L (Ref.: 0-110 U/L), aspartato aminotransferase de 148,44 U/L (Ref.: 0-100 U/L), e gamaglutamiltranspeptidase de 72,4 U/L (Ref.:

0-25 U/L). O estadiamento da paciente foi conduzido a partir da realização de ultrassonografia abdominal e radiografia torácica que não demonstraram quaisquer alterações, permitindo a classificação no estágio III. Foi iniciado o tratamento com o protocolo de 19 semanas de Wisconsin-Madison [5,45] (Tabela 1). Antes da segunda sessão, a paciente encontrava-se em remissão, mas um novo hemograma evidenciou anemia macrocítica normocrômica com hematócrito de 29% (Ref.: 37-55%), contagem de hemácias 3,30x10⁶ milhões/mm³ (Ref.: 5,5-8,5 milhões/mm³), concentração de hemoglobina 8,2g% (Ref.: 12-18 g%). Leucograma sem alterações e trombocitopenia discreta de 170.000 plaquetas/mm³ (Ref.: 175.000-500.000 plaquetas/mm³). Na quarta semana de tratamento, no entanto, a paciente apresentou dificuldade de apreensão dos alimentos e mastigação, e dificuldades para piscar o olho esquerdo. Notou-se que os linfonodos (mandibulares, cervicais superficiais e axilares) voltaram a aumentar de tamanho. Ao exame neurológico, observou-se assimetria facial com ptose labial, palpebral e auricular esquerdas (Figura 2A), redução do reflexo palpebral do olho esquerdo e diminuição da resposta à ameaça. Além disso, observaram-se mandíbula flácida e atrofia das musculaturas mastigatórias. Os sinais neurológicos foram compatíveis com lesão em nervos facial e trigêmeo. Devido à progressão do linfoma optou-se pela utilização de um protocolo quimioterápico de resgate [37,45] (Tabela 2). Após a primeira semana com protocolo quimioterápico de resgate, observou-se melhora do quadro clínico, com redução da ptose labial e retorno, ainda com déficit, dos reflexos corneano e palpebral, além de remissão dos linfonodos periféricos. No entanto, o intervalo livre de progressão da doença, a partir da instituição do tratamento de resgate foi curto, de cerca de 30 dias, sendo possível manter o paciente, em tratamento, com razoável qualidade de vida, por mais 45 dias, quando a mesma começou a apresentar aumento de todos os linfonodos periféricos, hiperestesia cervical, prostração, tremores faciais involuntários, tetraparesia ambulatorial, redução de propriocepção em membros pélvicos além de alterações hematológicas cursando com anemia macrocítica hipocrômica com volume globular 24% (Ref.: 37-55%), contagem de hemácias 2,86x10⁶ milhões/mm³ (Ref.: 5,5-8,5 milhões/mm³) e concentração de hemoglobina 7.3 g% (Ref.: 12-18 g%), além de leucocitose de 33.300/mm³ (Ref.: 6.000-170.00 células/mm³), por neutrofilia com desvio

regenerativo à esquerda de grau leve - segmentados $28305,0/\text{mm}^3$ (Ref.: $3.000\text{-}11.500$ células/ mm^3) e bastonetes de $999,00/\text{mm}^3$ (Ref.: $0\text{-}300$ células/ mm^3), além de trombocitopenia de 60.000 plaquetas/ mm^3 (Ref.: $175.000\text{-}500.000$ plaquetas/ mm^3) levando tutor a optar pela eutanásia, não autorizando a necropsia.

DISCUSSÃO

Neuropatias periféricas são descritas em seres humanos, secundárias a teratomas, câncer de ovário e mama, carcinoma pulmonar de pequenas células e timoma [9,26,28], entretanto são raros os relatos na medicina veterinária [4,8]. Em cães com neuropatia periférica paraneoplásica, os sinais relatados são mais relacionados às polineuropatias destacando-se tetraparesias com diminuição dos reflexos espinhais e atrofia muscular em associação ao comprometimento motor de nervos cranianos, tais como o trigêmeo, facial, glossofaríngeo e vago [8]. Neuropatias com

acometimento exclusivo dos nervos trigêmeo e facial já foram relatadas em cães com linfoma [19,33,42], como evidenciado nos presentes relatos.

O diagnóstico das neuropatias paraneoplásicas é desafiador, sendo baseado inicialmente no histórico, nos sinais clínicos apresentados, e em um exame neurológico completo e minucioso. O nervo trigêmeo possui seu núcleo na ponte e é caracterizado como nervo misto por apresentar função motora com inervação da musculatura mastigatória e sensitiva pela inervação aferente da face, narinas e globo ocular. É dividido em ramos oftálmico, maxilar e mandibular, sendo os dois primeiros ramos sensoriais e o último com duas raízes: sensitiva e motora [17]. Os sinais neurológicos de mandíbula flácida, atrofia muscular mastigatória e diminuição da sensibilidade facial foram apresentados pelos pacientes deste estudo indicando lesão dos três ramos do nervo trigêmeo [30,42]. Já na paciente do caso 2 a paralisia facial do lado esquerdo pode ser explicada



Figura 1. Cadela, sem raça definida, 12 anos de idade com diagnóstico de linfoma retrobulbar. A- Paciente do caso 1 sedada para realização de exame de tomografia computadorizada do crânio e punção de neoformação retrobulbar para exame citológico. B & C- Incapacidade de fechamento da cavidade oral (aspecto de “mandíbula caída”) devido à paralisia bilateral do nervo trigêmeo, e atrofia dos músculos temporais. D- Progressão da doença com formação de lesão cutânea extensa e dolorosa, em forma de placa na região abdominal. [Arquivo pessoal - HV-UFGM].



Figura 2. Cadela da raça Dálmata, 14 anos de idade, com diagnóstico de linfoma multicêntrico. A- Paralisia facial direita, com ptose palpebral e labial direitas evidenciadas. B- Após tratamento quimioterápico com melhora parcial das alterações neurológicas previamente citadas. [Arquivo pessoal - HV UFMG].

pela lesão da porção motora do nervo facial [13,17], o qual origina-se na medula oblongata, mais especificamente numa região adjacente ao corpo trapezoide e na margem caudal da ponte. É também considerado um nervo misto por apresentar funções motoras com inervação das musculaturas da face, com exceção das mastigatórias, sensitiva com inervação da língua e parassimpática influenciando na produção da lágrima.

Tabela 1. Protocolo de Wisconsin-Madison utilizado para tratamento quimioterápico do linfoma canino.

Semana 1	Vincristina ⁴ 0,75 mg/m ² IV
Semana 2	Ciclofosfamida ⁵ (200 mg/m ²) IV.
Semana 3	Vincristina 0,75 mg/m ² IV
Semana 4	Doxorrubicina ⁶ (1 mg/kg) IV*.
Semana 5	Descanso

Repetir 4x. Prednisolona⁷ oral (40 mg/m², a cada 24 h, por 7 dias seguida de 25 mg/m², a cada 24 h por mais 30 dias e então 25 mg/m², a cada 48 h, por mais 60 dias. *Infusão em 20 min, iniciada 15 min após a administração de prometazina⁸ (0,2 mg/kg IM).

Ainda, para investigação diagnóstica, se possível, eletroneuromiografia pode ser realizada para ajudar na avaliação da condução sensorial e motora do nervo, embora não realizada nas pacientes em questão. A neuroimagem avançada pode detectar presença ou ausência de neoplasias encefálicas, a exemplo da ressonância magnética, que pode identificar aumento de volume e hipertintensidade de sinal em ponderação T2 nos nervos acometidos [31,39,43]. Contudo, a confirmação dá-se através da análise histopatológica do nervo, em que se observa desmielinização ou dano axonal sem a presença de células neoplásicas infiltradas [3].

A exclusão de possíveis diagnósticos diferenciais das neuropatias periféricas paraneoplásicas faz-se necessário [15]. Tais possibilidades incluem deficiências nutricionais (principalmente do complexo B), alterações metabólicas (como hipotireoidismo, diabetes e hiperadrenocorticism), neurotoxicidade do tratamento quimioterápico (como a vincristina) e compressão direta ou infiltração tumoral [6,29]. Endocrinopatias foram

Tabela 2. Protocolo quimioterápico de Resgate utilizado nas pacientes diagnosticadas com linfoma e refratárias ao protocolo instituído inicialmente.

	Paciente caso 1	Paciente caso 2
Semana 1	Vincristina 0,75 mg/m ² IV + L-asparaginase ⁹ 400 UI/kg IM	Vincristina 0,75 mg/m ² IV + L-asparaginase 400 UI/kg IM
Semana 4	Loumustina ¹⁰ 90 mg/m ² VO	Loumustina 90 mg/m ² VO
Semana 7	Vincristina 0,75 mg/m ² IV + L-asparaginase 400 UI/kg IM	Vincristina 0,75 mg/m ² IV + L-asparaginase 400 UI/Kg IM
Semana 10	Loumustina 90 mg/m ² VO	Loumustina 90 mg/m ² VO
Semana 13	Protocolo suspenso - Imunossupressão	L-asparaginase 400 UI/kg IM

Prednisona¹¹ oral (40 mg/m² - Diariamente).

excluídas nas pacientes dos relatos devido à ausência de sinais clínicos e alterações laboratoriais sugestivas de disfunção hormonal, associadas aos sinais neurológicos restritos aos nervos cranianos trigêmeo e facial. Na paciente do primeiro caso, os sinais neurológicos surgiram antes mesmo de iniciar a quimioterapia, e lesões encefálicas não foram detectadas na tomografia computadorizada, podendo assim hipotetizar um envolvimento paraneoplásico como causa da neuropatia periférica. Na paciente do segundo caso, ainda houve a melhora do quadro neurológico, embora tenha recebido tratamento com vincristina nos protocolos de indução e resgate, sugerindo assim que a causa estivesse relacionada ao envolvimento tumoral, seja direta ou remotamente [6,48]. O diagnóstico terapêutico nos casos relatados foi alcançado pela resposta favorável ao tratamento quimioterápico.

Entretanto, um diagnóstico definitivo de neuropatia periférica paraneoplásica induzida pelo linfoma em ambos casos, não pôde ser obtido mediante avaliação histopatológica, mesmo com o óbito das pacientes devido a não autorização dos tutores [3,40]. Existem controvérsias sobre a classificação das neuropatias periféricas paraneoplásicas como uma condição degenerativa ou desmielinizante da célula nervosa. A desmielinização pode ser facilmente identificada em exames histomorfológicos [6,33], no entanto, a existência de dano axonal e vasculite sugere a ocorrência de lesões degenerativas que não podem ser atribuídas apenas à perda de células de Schwann [47]. Em neoplasias hematopoiéticas que acometem o homem, das quais cursam com neuropatias, a microvasculite relatada é caracterizada pela lesão endotelial revelada na análise histológica de um nervo com lesão degenerativa, estando relacionada à quebra da barreira entre sangue e tecido nervoso provocado pela deposição de imunoglobulinas geradas por uma produção anormal dessas paraproteínas no sangue ou pela interação entre anticorpos e antígenos onconeurais [32,34]. Em um estudo realizado com 21 cães com câncer sem evidências clínicas de alterações neurológicas, foram coletadas amostras dos nervos ulnar e fibular, para avaliação histomorfológica. Lesões desmielinizantes e degenerativas foram identificadas em porcentagens variáveis das fibras estudadas em pacientes com carcinoma broncogênico, carcinoma mamário, insulinooma, melanoma, osteossarcoma, adenocarcinoma de tireóide, mastocitoma, e também em três cães com linfoma, embora a porcentagem de fibras anormais tenha sido relativamente menor nesses cães (2 a 9%).

Especificamente nos casos de linfoma, a ação remota desta neoplasia sobre nervos periféricos também tem sido relatada em cães e gatos. Na literatura, há relato de um cão de meia idade, com monoparesia em membro pélvico direito e paralisia facial ipsilateral em associação ao linfoma gástrico diagnosticado no exame *post mortem*. Apesar da localização tumoral, o animal não apresentou sinais prévios de alteração gastrointestinal. Na análise histopatológica a partir da necropsia, não foram visualizadas alterações no sistema nervoso central, apenas desmielinização com inúmeros vacúolos em substituição à bainha de mielina em nervos femoral e facial, não contendo qualquer indício de linfócito neoplásico infiltrado [33]. Outro caso foi descrito em cão, porém dessa vez com linfoma multicêntrico associado à neuropatia de nervo trigêmeo [19]. O exame histopatológico revelou infiltração neoplásica apenas em órgãos abdominais e linfonodos, enquanto características de desmielinização e vacuolização foram observadas no tecido neural do nervo trigêmeo. Em um felino diagnosticado com linfoma renal, possivelmente oriundo de linfócitos NK (devido à ausência de marcação imuno-histoquímica para CD3 e CD79a) [6] tetraparesia ambulatorial e atrofia muscular nos membros estavam presentes, tendo os achados clínicos (além da exclusão de outras comorbidades) e histopatológicos associados com neuropatia periférica paraneoplásica, como causa provável. Neste caso, o exame histopatológico demonstrou alterações morfológicas marcadas pela presença mista de desmielinização e degeneração axonal nos nervos fibulares, ulnares e radiais, além de denervação muscular. Conforme já explicado, uma avaliação histopatológica dos nervos cranianos acometidos nas pacientes deste relato não foi realizada o que não pôde confirmar a suspeita de neuropatia periférica paraneoplásica. Entretanto, caso fosse analisada, provavelmente os nervos cranianos trigêmeo e facial apresentariam alterações microscópicas de desmielinização e degeneração neuronal, semelhantemente aos casos previamente exemplificados acima.

A quimioterapia foi preconizada como modalidade de tratamento as pacientes relatadas, com o intuito de controlar o linfoma e consequentemente os sinais neurológicos causados pelo provável efeito remoto ou direto da neoplasia, uma vez que a quimioterapia é a principal forma de controle deste tipo de câncer. Entretanto, além do uso de quimioterápico, outras formas de tratamento das neuropatias periféricas paraneoplásicas

são citadas na literatura, tendo como exemplos, o uso de imunossuppressores, acupuntura, fisioterapia e até mesmo a cirurgia para controle tumoral [1,16,49].

O objetivo do tratamento é controlar a neoplasia maligna subjacente para que os sinais neurológicos possam regredir [6]. O controle do câncer estabelecido pelo tratamento pode melhorar os sinais neurológicos relacionados diretamente ou indiretamente ao câncer [14]. Corroborando com tal afirmação, as duas pacientes relatadas apresentaram melhora significativa nos déficits dos nervos cranianos referidos após o tratamento quimioterápico.

O linfoma canino, com raras exceções, é considerado uma doença sistêmica e quimiossensível que requer, portanto, a instituição de tratamentos sistêmicos com agentes citotóxicos, para se obter a remissão e prolongar a sobrevida do paciente. Apesar de existir uma variação significativa, o tratamento do linfoma multicêntrico, utilizando o protocolo de 19 semanas de Wisconsin-Madison induz a remissão em 80-95% dos casos, com uma sobrevida média de 10 a 12 meses [5]. O reduzido tempo de remissão nos dois casos pode estar relacionado às características intrínsecas da neoplasia, tendo em vista que, o linfoma difuso de grandes células B, mais comum em cães, usualmente apresenta resposta satisfatória ao protocolo de Wisconsin-Madison, mas que determinados tipos histológicos/imunofenotípicos podem apresentar reduzida resposta aos protocolos quimioterápicos convencionais [46]. As pacientes destes relatos apresentaram recidiva da doença durante o tratamento da neoplasia e então, como forma de alcançar novamente a remissão, foi realizado tratamento de resgate em ambas pela provável quimio-resistência do linfoma ao protocolo inicial instituído e previamente citado. Para as duas pacientes deste estudo, foi mantido uso de prednisona [dose de 40 mg/m² VO diariamente] e iniciada combinação de vincristina [0,75 mg/m² IV com L-asparaginase 400 UI/kg IM], intercaladas com lomustina [dose de 90 mg/m² com intervalo de 21 dias]. Na paciente do caso 2, na quarta sessão, procedeu-se da mesma forma, porém vincristina não foi realizada em conjunto à L-asparaginase. Ambas tiveram boa resposta inicialmente, entretanto, ocorreu recorrência e progressão da doença nas duas pacientes. Embora uma associação de lomustina, L-asparaginase e prednisona possam conferir bons resultados como protocolo de resgate (remissão parcial em 87% e completa em 51% dos casos) em cães com

linfoma refratários ao tratamento inicial com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona [37], entretanto com tempo médio de resposta de 21 dias, com rápido desenvolvimento de resistência das células neoplásicas, o que pode explicar a progressão do linfoma nas pacientes relatadas. O uso da vincristina e L-asparaginase tem a vantagem de resultar em menos efeitos colaterais quando comparada a toxicidade promovida pela Lomustina, a qual pode induzir a mielossupressão grave e hepatotoxicidade ao paciente [12,37]. Outros quimioterápicos como temozolamida, melfalano, actinomicina-D, procarbazona, citarabina e vimblastina podem ser utilizados isoladamente ou associados em tratamentos de resgate do linfoma [45]. Associação de mitoxantrona e dacarbazina parece ser uma opção viável para terapia de resgate em cães com linfoma recidivante por apresentar uma resposta geral de 34% em um período médio de 97 dias [21].

Em seres humanos, neuropatias associadas ao linfoma são mais descritas no linfoma difuso de grandes células B [43], mas possivelmente essa informação não pode ser simplesmente e diretamente transposta para a Medicina Veterinária, tendo em vista o reduzido número de relatos de alterações neurológicas em cães com linfoma, em comparação com a elevada incidência dos linfomas difusos de grandes células B nessa espécie alcançando 59,1% dos casos [23]. Embora o linfoma seja comumente diagnosticado nas espécies caninas e felinas, o envolvimento do sistema nervoso periférico não é frequente, sendo considerada uma condição rara, melhor descrita em seres humanos [20,43].

A ausência de imunofenotipagem para definição da linhagem do linfócito envolvido em relatos de cães e gatos com linfoma cursando remotamente com neuropatia periférica [6,19], dificulta o tratamento apropriado. Em contrapartida, a neuropatia periférica secundária a neurolinfomatose, que consiste na infiltração de nervos periféricos por linfócitos neoplásicos causados por linfoma com comportamento neurotrópico [40,43], apesar de apresentar poucos relatos descritos na literatura veterinária, vem tornando conhecida a classificação do linfócito envolvido, permitindo uma melhor compreensão do método de tratamento a ser iniciado, tanto para a linhagem B [40] quanto para aqueles de linfócito T [25]. Um caso relatado de uma cadela com linfoma multicêntrico que apresentou monoplegia em membro pélvico esquerdo pelo acometimento do nervo femoral por linfócitos neoplásicos, diagnosticado após

necropsia, sugeriu tratar-se neurolinfomatose [40]. O imunofenótipo do linfoma deste caso foi linfócito B devido à imunopositividade para CD79. Outros quatro pacientes felinos com quadro clínico neurológico devido a infiltração dos nervos periféricos por linfócitos malignos confirmados apresentaram polineuropatia [18,20], mononeuropatia e lesão em nervos cranianos [24,38]. Todos, com imunofenotipagem conhecida para linfócito B. Ainda, há também descrição de pacientes com neurolinfomatose de linfócitos T como o caso de dois felinos em que um deles, foi evidenciado acometimento infiltrativo dessas células em nervo isquiático após apresentar monoparesia pélvica provavelmente secundária ao linfoma alimentar também confirmado por biópsia intestinal [2] e o outro, com monoplegia aguda e evolução para tetraplegia, além de paralisia mandibular como consequência da ação neurotrópica primária do linfoma, provocada também pelos linfócitos T neoplásicos [25]. Fato também relatado em paciente canino com claudicação progressiva em membro torácico direito, diagnosticado com neurolinfomatose de células T tanto em nervo radial quanto em plexo braquial [44]. Houve reatividade ao CD3 em todos esses casos, confirmando assim, o envolvimento de linfócito T neoplásico.

Enquanto a maioria das síndromes paraneoplásicas são bem reconhecidas em cães e gatos [27], a

patogênese no sistema nervoso ainda permanece pouco elucidada, necessitando de mais estudos. Neuropatias periféricas podem ocorrer como uma síndrome paraneoplásica focal associada ao linfoma, e, nos dois casos relatados, foi reversível, subsequente ao tratamento da enfermidade subjacente. Apesar de rara, o conhecimento da neuropatia periférica paraneoplásica é importante, pois pode auxiliar na suspeita da neoplasia e também como uma variável para o acompanhamento da evolução clínica da doença.

MANUFACTURERS

¹Laborclin Centerlab. Belo Horizonte, MG, Brazil.

²JP Farma Indústria Farmacêutica S.A. Ribeirão Preto, SP, Brazil.

³Hill's Prescription Diet. Palhoça, SC, Brazil

⁴ABL Brasil Ltda. Cosmópolis, SP, Brazil.

⁵Baxter Hospitalar. Jurubatuba, SP, Brazil.

⁶Eurofarma Laboratórios S.A. Ribeirão Preto, SP, Brazil.

⁷Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Guarulhos, SP, Brazil.

⁸Sanofi Aventis Farmacêutica Ltda. Suzano, SP, Brazil

⁹Lundbeck Inc. Deerfield, IL, USA.

¹⁰Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Belo Horizonte, MG, Brazil.

¹¹Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Suzano, SP, Brazil.

¹²Ouro Fino Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Antoine J.C. & Camdessanché J.P. 2017. Paraneoplastic neuropathies. *Current Opinion in Neurology*. 30(5): 513-520.
- 2 Beasley M.J., Hiebert E.C., Daw D.N., Alexander K.J. & Gambino J.M. 2019. Neurolymphomatosis caused by T-cell lymphosarcoma in a cat: imaging description and treatment review. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*. 5(1):1-5.
- 3 Braund K.G., McGuire J.Á., Amling K.A. & Henderson R.A. 1987. Peripheral Neuropathy Associated with Malignant Neoplasms in Dogs. *Veterinary Pathology*. 24(1): 16-21.
- 4 Braund K.G. 1990. Remote effects of cancer on the nervous system. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*. 5(4): 262-270.
- 5 Cápuia M.L.B., Coleta F.E.D., Canesin A.P.M.N., Godoy A.V., Calazans S.G., Miotto M.R., Daleck C.R. & Santana A.E. 2011. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. *Ciência Rural*. 41(7): 1245-1251.
- 6 Cavana P., Sammartano F., Capucchio M.T., Catalano D., Valazza A. & Farca A.M. 2009. Peripheral neuropathy in a cat with renal lymphoma. *Journal Feline Medicine Surgical*. 11(10): 869-872.
- 7 Couto C.G. 1985. Canine lymphomas: something old, something new. *Compendium of Continuing Education*. 7(1): 291-302.
- 8 Cuddon P.A. 2002. Acquired canine peripheral neuropathies. *Veterinary Clinics North America Small Animal Practice*. 32(1): 207-249.
- 9 Darnell R.B. & Posner J.B. 2003. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *The New England Journal of Medicine*. 349(16): 1543-1554.

- 10 Dewey C.W. & Talarico L.R. 2015. Disorders of the Peripheral Nervous System: Mononeuropathies and Polyneuropathies. In: Dewey C.W. & Costa R.C. (Eds). *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. 3rd edn. Hoboken: Wiley-Blackwell, pp.445-480.
- 11 Dobson J.M. & Gorman N.T. 1993. Canine multicentric lymphoma 1: Clinico-pathological presentation of the disease. *Journal Small Animal Practice*. 34(12): 594-598.
- 12 Elliott J. & Baines S.A. 2019. Retrospective Study of Multi-agent Chemotherapy including either Cyclophosphamide or Lomustine as Initial Therapy for Canine High-grade T-cell Lymphoma (2011-2017). *Australian Veterinary Journal*. 97(9): 308-315.
- 13 Evans H.E. & de Lahunta A. 2013. Cranial Nerves. In: *Miller's Anatomy of the Dog*. St Louis: Elsevier, pp.708-730.
- 14 Falah M., Schiff D. & Burns T.M. 2005. Neuromuscular complications of cancer diagnosis and treatment. *The journal of supportive oncology*. 3(4): 271-282.
- 15 Félix E.P.V. & Oliveira A.S.B. 2001. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares. *Revista Neurociências*. 18(1): 74-80.
- 16 Formenton M.R. 2018. Physiotherapy for Pain Control in Dogs and Cats. *Journal of Yoga Physiotherapy*. 4(5): 71-74.
- 17 Godinho H.P. & Getty R. 1986. Sistema Nervoso Periférico. In: Grossman, James Sisson, Septimus (Eds). *Anatomia dos Animais Domésticos*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan., pp.1853-1617.
- 18 Higgins M.A., Rossmesl J.H., Saunders G.K., Hayes S. & Kiupel M. 2008. B-Cell Lymphoma in the Peripheral Nerves of a Cat. *Veterinary Pathology*. 45(1): 54-57.
- 19 Hobbs S.L. & Cobb M.A. 1990. A cranial neuropathy associated with multicentric lymphosarcoma in a dog. *Veterinary Record*. 127(21): 525-526.
- 20 Hsueh C.S., Tai C.Y., Lee J.C., Kao C.L., Wang F.I., Jeng C.S., Chang H.W., Pang V.F. & Liu C.H. 2019. CD56+ B-cell Neurolymphomatosis in a Cat. *Journal of Comparative Pathology*. 169: 25-29.
- 21 Intile J.L., Rassnick K.M., Al-Sarraf R. & Chretien J.D. 2019. Evaluation of the Tolerability of Combination Chemotherapy with Mitoxantrone and Dacarbazine in Dogs with Lymphoma. *Journal American Animal Hospital Association*. 55(2): 101-109.
- 22 Inzana K.D. 2004. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Veterinary Clinics North America Small Animal Practice*. 34(6): 1453-1467.
- 23 Jark P.C., Fracacio C.P., Anai L.A., Silva M.C.L., Calazans S.G., Senhorello I.L.S., Costa M.T., Sequeira J.L. & Sueiro F.A.R. 2020. Histopathological and immunophenotypical characterization of canine multicentric lymphoma in Brazil: a study of 203 cases. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 72(3): 787-793.
- 24 Linzmann H., Brunnberg L., Gruber A.D. & Klopfeisch R. 2009. A neurotropic lymphoma in the brachial plexus of a cat. *Journal of Feline Medicine Surgery*. 11(6): 522-524.
- 25 Mandrioli L., Morini M., Biserni R., Gentilini F. & Turba M.E. 2012. A case of feline neurolymphomatosis: pathological and molecular investigations. *Journal Veterinary Diagnosis Investigation*. 24(6): 1083-1086.
- 26 Muppidi S. & Vernino S. 2014. Paraneoplastic neuropathies. *Continuum: Lifelong Learn in Neurology*. 20(5): 1359-1372.
- 27 Oliveira K.M., Horta R.S., Silva C.M.O. & Lavor M.S.L. 2013. Principais síndromes paraneoplásicas em cães e gatos. *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer*. 9(17): 2073-2078.
- 28 Omi T., Kinoshita M., Nishikawa A., Tomioka T., Ohmori K., Fukada K. & Matsunaga H. 2018. Clinical Relapse of Anti-AMPA Encephalitis Associated with Recurrence of Thymoma. *Internal Medicine*. 57(7): 1011-1013.
- 29 Osinchuk S.C., Zwuste D.M. & Grahn B.H. 2019. Peripheral cranial neuropathies consistent with cavernous sinus syndrome caused by extracranial nasopharyngeal lymphoma in a cat. *The Canadian Veterinary Journal*. 60(11): 1156-1160.
- 30 Pfaff A.M., March P.A. & Fishman C. 2000. Acute bilateral trigeminal neuropathy associated with nervous system lymphosarcoma in a dog. *Journal American Animal Hospital Association*. 36(1): 57-61.
- 31 Porto F.H.G., Porto G.C.L.M. & Brotto M.W.L. 2016. Exames complementares na investigação da dor neuropática. O valor da eletroneuromiografia na dor neuropática. *Revista Dor*. 17(Suppl 1): 23-26.
- 32 Popławska-Domaszewicz K., Florczak-Wyspiańska J., Kozubski W. & Michalak S. 2018. Paraneoplastic movement disorders. *Reviews in the Neuroscience*. 29(7): 745-755.

- 33 Presthus J. & Teige Jr. J. 1986. Peripheral neuropathy associated with lymphosarcoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 27(7): 463-469.
- 34 Rison R.A. & Beydoun S.R. 2016. Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BMC Neurology*. 16(13): 1-14.
- 35 Rodigheri S.M., Daleck C.R., Calazans S.G., Fernandes S.C., De Nardi A.B., Cesar J.R.F. & Castro J.H.T. 2008. Neuropatia paraneoplásica associada ao mastocitoma canino. *Ciência Rural*. 38(3): 819-822.
- 36 Rudnicki S.A. & Dalmau J. 2005. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Current Opinion in Neurology*. 18(5): 598-603.
- 37 Saba C.F., Thamm D.H. & Vail D.M. 2007. Combination chemotherapy with L-asparaginase, lomustine, and prednisone for relapsed or refractory canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 21(1): 127-132.
- 38 Sakurai M., Azuma K., Nagai A., Fujioka T., Sunden Y., Shimada A. & Morita T. 2016. Neurolymphomatosis in a cat. *Journal Veterinary Medicine Science*. 78(6): 1063-1066.
- 39 Salm L.P., Van der Hiel B., Stokkel M.P.M. 2012. Increasing importance of 18F-FDG PET in the diagnosis of neurolymphomatosis. *Nuclear Medicine Communications*. 33(9): 907-916.
- 40 Schaffer P.A., Charles J.B., Tzipory L., Ficociello J.E., Marvel S.J., Barrera J., Spraker T.R. & Ehrhart E.J. 2012. Neurolymphomatosis in a dog with B-cell lymphoma. *Veterinary Pathology*. 49(5): 771-774.
- 41 Suraniti A.P., Gilardoni L.R., Mira G., Guerrero J. & Pereira M.E. 2012. Signos neurológicos asociados a pacientes caninos con linfoma. *Revista de Medicina Veterinária* 3(23): 33-37.
- 42 Swift K.E., McGrath S., Nolan M.W., Young M., Reese M., Rao S., Randall E., Leary D. & LaRue S. 2017. Clinical and imaging findings, treatments, and outcomes in 27 dogs with imaging diagnosed trigeminal nerve sheath tumors: A multi-center study. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 58(6): 679-689.
- 43 Tomita M., Koike H., Kawagashira Y., Iijima M., Adachi H., Taguchi J., Abe t., Sako K., Tsuji Y., Nakagawa M., Kanda F., Takeda F., Sugawara M., Toyoshima I., Asano M. & Sobue G. 2013. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain A Journal of Neurology*. 136(8): 2563-2578.
- 44 Ueno H., Miyoshi K., Fukui S., Kondo Y., Matsuda K. & Uchide T. 2014. Extranodal Lymphoma with Peripheral Nervous System Involvement in a Dog. *Journal Veterinary Medicine Science*. 76(5): 723-727.
- 45 Vail D.M., Pinkerton M. & Young K.M. 2019. Hematopoietic Tumors. In: Vail D.M. Thamm D.H. & Liptak J.M. (Eds). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th edn. St Louis: Elsevier, pp.688-772.
- 46 Valli V.E., Kass P.H., San Myint M. & Scott F. 2013. Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. *Veterinary Pathology*. 50(5): 738-748.
- 47 Van Ham L., Braund K.G., Roels S. & Putcuyp I. 1997. Treatment of a dog with an insulinoma-related peripheral polyneuropathy with corticosteroids. *Veterinary Record*. 141(4): 98-100.
- 48 Vincent A. 2005. Antibodies associated with paraneoplastic neurological disorders. *Neurological Sciences*. 26(Suppl 1): s3-s4.
- 49 Viviano K.R. 2013. Update on Immununosuppressive Therapies for Dogs and Cats. *Veterinary Clinics North America Small Animal Practice*. 43(5): 1149-1170.